

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

15. Januar 2007

Jahrgang 28

Nummer 10/2006

Omalizumab (UP. Masche)	37
Ein gegen IgG-Antikörper gerichteter Antikörper, der bei mit anderen Mitteln ungenügend behandelbarem allergischem Asthma verschrieben werden kann. Omalizumab muss mindestens einmal monatlich injiziert werden. Sein Nutzen und seine Risiken sind noch nicht umfassend geklärt.	
Sunitinib (UP. Masche)	39
Ein neuer Tyrosinkinasehemmer, der beim gastro-intestinalen Stromatumor und bei metastasierendem Nierenzellkarzinom wirksam sein kann.	
Warum kein Pharma-Wiki? (E. Gysling)	40

Synopsis

Omalizumab

UP. Masche

Omalizumab (Xolair®) steht zur subkutanen Therapie des schweren allergischen Asthma bronchiale zur Verfügung.

Chemie/Pharmakologie

Beim allergischen Asthma bronchiale bilden sich nach Inhalation von Allergenen (Pollen, Tierhaare u.a.) allergenspezifische IgE-Antikörper, die sich an Rezeptoren von Mast- und basophilen Zellen binden und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren einleiten.

Omalizumab ist ein rekombinanter *monoklonaler IgG-Antikörper*, der gegen IgE gerichtet ist. Die Substanz macht sich an der F_c-Region der IgE-Antikörper fest, die zur Bindung an den Rezeptor dient, wodurch biologisch inaktive Omalizumab-IgE-Komplexe entstehen. Omalizumab inaktiviert unspezifisch frei zirkulierende IgE-Antikörper und vermindert deren Konzentration im Serum um 90 bis 99%. IgE-Antikörper, die bereits auf der Zelloberfläche sitzen, werden durch Omalizumab nicht tangiert.^{1,2}

Pharmakokinetik

Omalizumab wird nach subkutaner Verabreichung sehr langsam resorbiert, so dass maximale Plasmaspiegel erst nach über 5 Tagen erreicht werden. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 62% (beim Oberarm als Injektionsstelle).

Sowohl das freie wie das an IgE gekoppelte Omalizumab werden im retikulo-endothelialen System der Leber abge-

baut; freies Omalizumab wird auch unverändert über die Galle ausgeschieden. Der Omalizumab-IgE-Komplex wird rascher eliminiert als freies Omalizumab; da mit steigender Dosis der Anteil an freiem Omalizumab zunimmt, ist die Clearance von Omalizumab dosisabhängig. Die Halbwertszeit beträgt 35 bis 40 Tage. Leber- oder Niereninsuffizienz haben vermutlich keinen Einfluss auf die Elimination.³

Klinische Studien

Mit Omalizumab wurden mehrere placebokontrollierte Doppelblindstudien bei verschiedenen Asthma-Schweregraden durchgeführt. In der Regel dauerten sie ein halbes Jahr, zwei Studien wurden um ein weiteres halbes Jahr verlängert. Die allergische Ursache des Asthmas musste jeweils durch einen positiven Hauttest und eine erhöhte IgE-Konzentration im Serum bestätigt sein.

Von diesen Studien betrifft indessen nur eine exakt das Kollektiv, für welches das Medikament zugelassen ist. Sie zählte 419 Personen im Alter zwischen 12 und 75 Jahren mit *schwerem Asthma*, die trotz inhalativer Therapie mit einem hochdosierten Steroid und einem langwirkenden Betamimetikum Exazerbationen erlitten hatten, die systemisch verabreichte Steroide oder sogar eine Hospitalisation erforderten. Unter Weiterführung der Basisbehandlung – die bei über 20% der Teilnehmenden auch ein *oral* eingenommenes Steroid einschloss – wurde Omalizumab oder *Placebo* verabreicht. Die Dosis von Omalizumab richtete sich nach Körpergewicht und Höhe des IgE-Titers: sie betrug mindestens 0,016 mg/kg pro IU/ml IgE monatlich, wobei höhere Dosen auf zwei Injektionen pro Monat verteilt wurden.

Primärer Endpunkt war die durchschnittliche Zahl der *Asthmaexazerbationen*, bei denen eine systemische Steroidbehandlung nötig wurde; sie betrug nach 28 Wochen bei Omalizumab 0,68, bei Placebo 0,91. In diesem Ausmass beruhte die Differenz allerdings auf einer Post-hoc-Analyse, in die einbezogen wurde, dass die mit Omalizumab Behandelten vor der

Z. B.
2201
ZB MED